

**PENGARUH PENINGKATAN KONSENTRASI KITOSAN
CROSSLINKING XANTHAN GUM TERHADAP SIFAT FISIK TABLET
FLOATING METFORMIN HIDROKLORIDA**

**EFFECT OF INCREASING CONCENTRATION CHITOSAN
CROSSLINKING XANTHAN GUM ON PHYSICAL PROPERTIES OF
METFORMIN HYDROCHLORIDE FLOATING TABLET**

Yudi Srifiana, Ari Widayanti, Nuchjama Tingnamrob
Jurusan Farmasi Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA Jakarta

ABSTRAK

Kitosan dan *xanthan gum* memiliki karakteristik cepat mengembang dan viskositas tinggi pada konsentrasi rendah dan dapat digunakan sebagai matriks tablet. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi kitosan *crosslinking xanthan gum* terhadap sifat fisik tablet *floating* metformin HCl. Kitosan dan *xanthan gum* dilakukan pembuatan *crosslink* menggunakan glutaraldehid sebagai *crosslinker*. Serbuk kering *crosslink* kitosan-*xanthan gum* dibuat menjadi 4 formula tablet *floating* dengan konsentrasi *crosslink* yang berbeda-beda. Tablet yang diperoleh dievaluasi sifat fisik yang meliputi uji organoleptis, keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan, keregasan, uji *swelling index*, *floating lag time*, *total floating time*, dan uji disolusi. Hasil uji *total floating time* yang diperoleh dari formula 1 hingga formula 4 yaitu, 8,65 jam, 11,20jam, 16,68 jam, dan 22,72 jam, data analisa statistik *floating time* dengan taraf kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$) menunjukkan bahwa adanya perbedaan dari keempat formula, dan dari hasil uji disolusi menghasilkan onset yang sesuai dengan durasi kerja pendek. Dapat disimpulkan bahwa konsentrasi *crosslink* kitosan-*xanthan gum* dapat mempengaruhi waktu daya *total floating time* dalam lambung.

Kata Kunci: *floating effervescent tablets*, *crosslink*, kitosan, *xanthan gum*

ABSTRACT

Chitosan and xanthan gum has rapid expands characteristics and high viscosity at low concentrations and can be used as tablet matrix. This study aims at determining the effect of increasing chitosan crosslinking xanthan gum concentration on physical properties of metformin HCl tablet floating. Chitosan and xanthan gum crosslink manufacture using glutaraldehyde as crosslinker. Dry powder crosslink chitosan-xanthan gum was made into 4 formulas floating tablet with different concentration of crosslink. The tablets were evaluated include organoleptic, weight uniformity, size uniformity, hardness, fiability, swelling index , floating lag time, total floating time, and dissolution test. The result of total floating time from formula 1 until formula 4, subsequently 8.65, 11.20, 16.68 and 22.72 hours. By one-way ANOVA test total floating time data there were differences each other. It could be concluded that the concentration of crosslink chitosan-xanthan gum can affect total floating time in stomach.

Keyword: *floating effervescent tablets*, *crosslink*, *chitosan*, *xanthan gum*

Kitosan merupakan amino polisakarida hasil deasetilasi kitin, kitosan memberikan karakteristik biokompatibel, biodegradabel, kitosan memiliki kemampuannya membentuk gel dalam suasana asam dan mempunyai gugus amina bebas yang menyediakan *active site* yang merupakan tempat banyak reaksi kimia terjadi (Alaudin *et al.* 2014). *Xanthan gum* terbuat dari bakteri *Xanthomonas campestris*. *Xanthan gum* relatif stabil pada pemanasan maupun dalam kondisi asam ataupun basa. *Xanthan gum* memiliki viskositas yang tinggi dalam konsentrasi rendah, *xhanthan gum* sangat potensial sebagai polimer hambat pelepasan obat (Thakur 2014).

Salah satu cara untuk memodifikasi polimer adalah *crosslinking* yang pembentukan ikatan kimia diantara gugus amino dari kitosan dengan gugus karboksilat dari *xanthan gum* yang menyebabkan terjadinya perubahan menjadi struktur berikatan silang. *Crosslink* dilakukan dengan menggunakan zat pengikat (*crosslinking agent*) agar memungkinkan terjadinya ikatan silang antar rantai-rantai utama polimer (Noezar *et al.* 2008).

Salah satu sediaan pelepasan terkendali adalah bentuk sediaan *gastroretentive* yang dapat mempertahankan obat di dalam lambung dalam waktu yang lebih lama, sehingga mampu memperpanjang waktu absorpsi dan dapat meningkatkan bioavailabilitas (Gupta 2008). Salah satu sediaan *gastroretentive* adalah sistem *floating effervescent system* merupakan sistem mengapung yang terbentuk karena adanya agen pembentuk gas seperti karbonat yang bereaksi dengan asam lambung membentuk karbon dioksida (Ahmed 2014).

Salah satu obat yang dapat dimodifikasi dalam sediaan *gastroretentive* adalah metformin hidroklorida (Metformin hcl). Metformin hcl merupakan obat penyakit diabetes mellitus tipe II termasuk dalam golongan biguanid. Bioavailabilitas yang dilaporkan hanya 50-60% dengan waktu paruh 3–6 jam (Gerald 2011). Selain memiliki waktu paruh yang pendek, metformin hcl dapat diabsorpsi optimal pada lambung. Berdasarkan hal tersebut maka metformin hcl dapat dibuat dalam bentuk sediaan *gastroretentive*.

METODE

Bahan

Metformin hidroklorida, natrium karbonat, asam sitrat, magnisium stearat, PVP, Avicel, talkum, kitosan, dan *xanthan gum*.

Alat

Neraca analitik, *magnetic stirrer*, pH meter, kertas saring, penyaring vakum, oven, FTIR, mesin pencetak tablet, pengayak no.11 dan no.16, jangka sorong, millimeter sekrup, *granule flow tester*, *Hardness tester*, *Friability Tester*, *Tapped Density Tester*, alat ayakan bertingkat, alat uji disolusi, dan alat gelas lainnya.

Pembuatan *crosslink* kitosan-*xanthan gum*

1. Kitosan dan *xanthan gum* ditimbang masing-masing 1:1 dengan kitosan dilarutkan pada larutan asam asetat glasial 1% dan *xanthan gum* dilarutkan dengan aquades panas.
2. Kedua larutan dicampur menggunakan *magnetic stirrer* untuk mengaduk larutan secara konstan 1500rpm, selama 24jam. Setelah diaduk, tambahkan 55ml dari 5% glutaraldehid setetes demi setetes sambil diaduk, larutan dijaga pH tetap 7,5.
3. Hasil *crosslink* difiltrasi dengan penyaring vakum dan diendapkan kemudian dicuci dengan aquades. Dikeringkan pada oven sampai kering. (Thakur *et al.* 2014).

Pembuatan Formulasi Tablet *Floating*

Tablet *effervescent* dibuat dalam 4 formula dimana bobot tablet tiap formula adalah 750 mg. Formula selengkapnya dapat dilihat pada tabel 1:

Tabel 1. Formula Uji Tablet *floating* Metformin HCl

Bahan	Formula (b/b)				Fungsi
	1	2	3	4	
Meformin HCl(mg)	500	500	500	500	Zat aktif
<i>Crosslink</i> kitosan					
<i>Xanthangum</i> 1:1 (%)	1	2	3	4	Matriks
Asam sitrat	10,57	10,57	10,57	10,57	Sumber asam
Na karbonat(%)	8	8	8	8	Sumber basa
PVP (%)	4,2	4,2	4,2	4,2	Pengikat
Mg Stearat (%)	1	1	1	1	Pelicin
Talkum (%)	2	2	2	2	Pelincir
Avicel (%)	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	Pengisi

Pembuatan Tablet *Floating*

Pembuatan granul menggunakan metode granulasi basah,

1. Tablet *effervescent* dibuat pada kondisi khusus kelembaban relatif 25% pada suhu 20-25° C (Siregar 2010). Semua bahan-bahan dikeringkan terlebih dahulu dalam oven selama 1 jam lalu ditimbang.
2. Metformin hcl dicampur dengan *crosslink* kitosan-*xanthan gum* sampai homogen, tambahkan Avicel sebagian, kemudian dicampur dengan 32 ml larutan pvp hingga terbentuk massa yang kompak dan dapat dikepal.

3. Massa yang sudah homogen kemudian diayak dengan ayakan no 11, kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu 50°C selama 24 jam. Granul kering yang didapat kemudian diayak dengan ayakan no 16.
4. Dicampurkan fase luar yaitu Na karbonat, asam sitrat, magnesium stearat, talkum, dan sisa Avicel dicampur sampai homogen dan lakukan evaluasi. Granul yang sudah dievaluasi dan memenuhi persyaratan kemudian dicetak menjadi tablet dan dilakukan evaluasi tablet (Anonim 2014).

Evaluasi *Crosslink Kitosan-Xanthan Gum*

1. *Fourier transform infrared* (FT-IR): sampel dianalisis dengan FTIR. Sampel diletakkan pada tempat sampel dan dibaca pada bilangan gelombang 400-4000cm⁻¹. Spektrum infra merah yang diperoleh dari sampel *crosslink kitosan-xanthan gum* dibandingkan dengan spektrum infra merah kitosan dan *xanthan-gum*.
2. *Daya swelling*: sampel dibuat menjadi tablet dengan bobot 200 mg, kemudian direndam dalam larutan HCl 100 ml 0,1 N. Diukur luas permukaan dengan interval waktu 5', 10', 15', 30', 45', 60', 75', 90', 120', 150' dan seterusnya sampai berhenti mengembang pada *Beaker glass* yang sudah diberikan skala millimeter blok. Hasil dilihat dengan mengukur seberapa besar tablet dapat mengembang.
3. Penentuan derajat *crosslink*
Sampel sebelum dibuat dalam bentuk film tipis, dikeringkan menggunakan oven selama 24 jam, kemudian dibuat dalam bentuk film dan dikeringkan pada suhu ruangan dan ditimbang bobot film yang sudah kering. Setelah kering, sampel direndam dalam larutan asam asetat glasial 1% selama 24 jam dan dioven sampai kering, timbang bobot kering film setelah pengeringan (Wivanius 2015).

Evaluasi Granul *Floating*

1. Waktu Alir : granul ditimbang sebanyak 100,0 gram kemudian dimasukkan dalam corong. Hitung waktu yang dibutuhkan granul untuk mengalir (Siregar 2010).
2. Sudut Diam : granul seberat kurang lebih 100,0 g dilewatkan melalui corong, dan jatuh ke atas sehelai kertas grafik. Setelah onggokan serbuk membentuk kerucut stabil, kemudian diukur sudut yang terbentuk (Siregar 2010).
3. Uji Kompresibilitas: masukkan granul ke dalam gelas ukur 100ml. Kemudian granul diketuk dengan *tapped density tester* sebanyak 500 kali ketukan. Lalu dicatat volume granul setelah ditap dan ditimbang beratnya (Siregar 2010).
4. Distribusi Ukuran Partikel: sebanyak kurang lebih 100,0 gram serbuk dimasukkan ke dalam ayakan bertingkat. Kemudian nyalakan mesin pengayak pada frekuensi 30 Hz selama 25 menit. Timbang bobot granul yang tertinggal pada masing-masing ayakan (Lachman *et al.* 1994).
5. Susut pengeringan granul : menggunakan alat *mousiture balance* ditimbang 1 gram granul, kemudian alat dinyalakan dan dibiarkan sampai mati. Catat hasil yang tertera pada layar, hasil yang didapatkan dihitung dan didapatkan nilai susut pengeringan.

Evaluasi Tablet *Floating*

1. Pemeriksaan Organoleptis: dilakukan meliputi pemeriksaan warna, aroma dan rasa.
2. Keseragaman ukuran: ditentukan dengan mengukur diameter dan tebal tablet. Pemeriksaan dilakukan terhadap 20 tablet dari tiap formula dengan menggunakan jangka sorong (Ben 2008).
3. Keseragaman bobot: Dua puluh tablet ditimbang satu persatu dengan menggunakan timbangan analitik. Dihitung bobot rata-rata dari tablet tersebut. Dihitung persentase selisih masing-masing tablet terhadap bobot rata-rata (Anonim 1979).
4. Kekerasan tablet: Tiap tablet diletakkan di dalam alat dan tekanannya diatur sedemikian rupa sehingga tablet kokoh ditempatnya dan penunjuk berada pada skala 0, kemudian tekan tombol penggerak dan ditunggu sampai tablet hancur. Kemudian dicatat skala yang ditunjukkan pada alat tersebut (Ben 2008).
5. Keregasan tablet: Dilakukan dengan mengambil 20 tablet yang telah dibebas debukan, kemudian ditimbang. Tablet dimasukkan pada friabilator selama 4menit. Setelah itu tablet dibersihkan lagi dan ditimbang. Dihitung selisih bobot sebelum dan setelah perlakuan (Ben 2008).
6. Uji *Floating lag time*: Tablet dimasukkan dalam *Beaker glass* yang berisi larutan HCl 100 ml 0,1N. Diamati mengapung tablet selama ± 2 menit (Saifullah *et al.* 2011).
7. Uji *Total floating time*: Tablet diletakkan dalam *Beaker glass* yang berisi larutan HCl 100 ml 0,1N. Catat waktu lama mengapung obat dalam larutan HCl (Saifullah *et al.* 2011).
8. Uji *Swelling*: menggunakan alat disolusi tipe I. Ditimbang tablet dan bobot keranjang sebelum melakukan pengujian. Pengujian dilakukan pada 50 rpm, suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, ditimbang pada interval waktu 0, 5, 1, 2, 3, 4, 5, dan 6jam dan sebelum ditimbang diusap keranjang dengan kertas tissue. Dihitung persentase kenaikan bobot tablet (Singh *et al.* 2011).
9. Penetapan Kadar Tablet Metformin HCl : ditimbang 20 tablet dan diserbukkan. Timbang secara saksama 150,0 mg serbuk tablet setara dengan 100,0 mg metformin HCl masukkan ke dalam *Erlenmeyer* 100 ml. Tambahkan 70 ml air, kocok selama 15 menit, encerkan sampai tanda, saring, buang 20ml filtrat awal. Encerkan 10,0ml filtrat dengan air hingga 100,0 ml. Pipet 10,0ml larutan ke dalam labu tentukur 100,0ml, encerkan dengan air sampai tanda. Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji*, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 232 nm. Hitung jumlah dalam mg metformin HCl (Anonim 1995).
10. Uji Disolusi Tablet *Floating* Metformin HCl : Uji dilakukan dengan menggunakan 3 sampel dari masing-masing formula, sampel dilakukan uji selama 10jam dengan interval waktu 1, 3, dan 10 jam. Menggunakan alat uji disolusi tipe 1, toleransi yang diterima dari tablet yang mengandung 500mg adalah 1 jam sekitar 22–42%, 3 jam sekitar 49–69% dan 10 jam tidak kurang dari 85% (USP 2012).

ANALISA DATA

Hasil analisa data evaluasi uji *swelling* tablet uji *total floating time*, *floating lag time*, uji disolusi antar formula tablet *floating* dianalisis dengan menggunakan ANAVA satu arah dan dua arah, kemudian dilanjutkan dengan uji *Tukey HSD* (*Honestly Significant Differences*) dengan taraf kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$) untuk mengetahui perbedaan yang bermakna antara formula hasil pengujian.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil orientasi pembuatan *crosslink* kitosan-*xanthan gum* dapat dilihat pada tabel 2, hasil evaluasi karakteristik *crosslink* kitosan-*xantamg gum* dapat dilihat pada tabel

Tabel 2. Hasil Orientasi Crosslink (%)

Kecepatan Pengadukan (rpm)	Derajat Crosslink	
	24 Jam	72 Jam
1000 rpm	73	84
1500 rpm	82	74

Tabel 3. Hasil Evaluasi Crosslink Kitosan-Xantam Gum

No	Jenis Evaluasi	Hasil
1.	<i>Organoleptis</i> :	
	a. Bentuk	Serbuk halus
	b. Warna	Coklat
	c. Bau	Khas, tidak sedap
2.	Derajat <i>crosslink</i>	81 %
3.	Spektrum FTIR	Positif terbentuk <i>crosslink</i>
4.	Uji <i>swelling</i>	7,8131cm

A. Hasil Orientasi Pembuatan Crosslink Kitosan-Xanthan Gum

Pembuatan *crosslink* kitosan-*xanthan gum* dilakukan orientasi untuk penentuan kecepatan mengaduk dan lama waktu yang menghasilkan hasil *crosslink* kitosan-*xanthan gum* yang optimal. Kecepatan mengaduk yang dibandingkan antara 1000 dan 1500 rpm pada waktu 24 dan 72 jam. Berdasar hasil yang didapat dibandingkan derajat *crosslink*nya. Nilai derajat *crosslink* yang paling tinggi adalah 84 % pada 1000 rpm diwaktu 72 jam, namun bentuk fisik yang tidak bagus, butuh waktu lama, dan lama penggunaan alat. Lalu, dipilih pada 1500 rpm pada waktu 24 jam yang mempunyai nilai derajat *crosslink* yang tidak berbeda signifikan yaitu 82% dengan bentuk fisik yang lebih bagus dan waktu yang lebih singkat.

B. Hasil Evaluasi Karakteristik Crosslink Kitosan-Xantam Gum

Uji derajat *crosslink* dilakukan untuk mengetahui seberapa persentase reaksi *crosslink* yang terbentuk. Uji dilakukan dengan perendaman dalam larutan asam asetat glacial 1% selama 24 jam, hingga kitosan yang tidak ikut terbentuk *crosslink*

larut dalam larutan tersebut. Lalu ditimbang berat film kering setelah perendaman. Derajat *crosslink* rata-rata yang dihasilkan sebesar 81%. Hal ini berarti reaksi *crosslink* kitosan-*xanthan gum* telah terbentuk.

Uji FTIR dilakukan untuk memastikan adanya *crosslink* antara kitosan-*xanthan gum* dengan melihat pergeseran bilangan gelombang. Pada spektrum inframerah gugus amina (-NH-) dari kitosan berada pada bilangan gelombang 1550-3500cm⁻¹ dan *xanthan gum* memiliki gugus fungsi karboksilat (C=O) pada bilangan gelombang 1725-1700cm⁻¹ (Harmita 2006). Dari hasil yang didapatkan, gugus amina dari kitosan kemungkinan berada pada bilangan gelombang 1590cm⁻¹ terbentuk ikatan C=N dengan gugus aldehid dari glutaraldehid pada bilangan gelombang 1544cm⁻¹. Pada bilangan gelombang 1636cm⁻¹ kemungkinan menunjukkan terbentuknya ikatan silang (C=O) antara gugus amina dari kitosan dengan gugus karboksilat dari *xanthan gum* (Thakur 2014).

Uji *swelling* dilakukan untuk mengetahui ukuran mengembang dari tablet *crosslink* dengan berat 200 mg. Hasil diukur luas permukaan pada interval waktu 5', 10', 15', 30', 45', 1.5, 2, 3, 4, 5 jam dan seterusnya sampai tablet berhenti mengembang. Dari hasil yang didapatkan, *crosslink* dapat terus mengembang sampai interval waktu tersebut dan durasi waktu terlama selama 15 jam dengan rata-rata ukuran mengembang sebesar 7,8131cm.

C. Hasil evaluasi granul *floating*

Evaluasi waktu alir pada granul sangat penting karena merupakan parameter dalam menentukan baik atau tidaknya aliran granul pada mesin cetak tablet saat proses pengempaan sehingga mempengaruhi keseragaman bobot. Hasil uji waktu alir yang didapat yaitu 8detik, maka memenuhi persyaratan waktu alir dibawah 10detik untuk granul 100 g (Siregar 2010).

Table 4. Hasil Evaluasi Granul *Floating*

Parameter	F I	F II	F III	F IV	Syarat
Waktu alir (detik)	8,33±0,58	8,00±0,00	8,66±0,58	8,33±0,58	≤ 10 g/detik (Siregar 2010)
Sudut diam (°)	28,22 ±1,98	31,60±3,03	26,25±1,02	30,95±1,51	25-45° (Agoes 2012)
Kompresibilitas (%)	1,37±0,60	1,10±0,13	1,37±0,40	2,74±0,09	< 1% (Ben 2008)
Susut					0,4-0,7%
Pengeringan (%)	1,28±0,13	1,07±0,06	1,36±0,02	0,99±0,19	(Fausett <i>et al</i> 2000)

Selanjutnya dilakukan uji sudut diam, granul dengan sudut diam rendah mengalir dengan bebas sedangkan granul dengan sudut diam yang tinggi menunjukkan sifat alir yang buruk. Hasil uji sudut diam menunjukkan bahwa seluruh formula sesuai dengan persyaratan yaitu 25-45° (Agoes 2012).

Uji kompresibilitas dilakukan untuk mengetahui sifat alir bahan dan apakah sifat bahan dapat membentuk massa yang stabil dan kompak bila diberi tekanan. Indeks kompresibilitas < 20% memiliki sifat kompresibilitas yang baik, semakin kecil nilai kompresibilitas, Semakin kecil nilai kompresibilitas, makin kompak granul dibuat menjadi tablet (Agoes 2012). Hasil evaluasi menunjukkan bahwa keempat formula ditunjukkan berkisar antara 1,10- 2,74%, maka keempat formula memiliki sifat kompresibilitas yang baik.

Uji susut pengeringan bertujuan untuk menentukan banyaknya bagian zat yang mudah menguap termasuk air. Hasil evaluasi susut pengeringan granul *effervescent* adalah 0,4%-0,7% (Fausett *et al.* 2000). Hasil evaluasi ini dari empat formula tidak memenuhi persyaratan dan menghasilkan nilai rata-rata sekitar 0,99%-1,36%. Hal ini disebabkan oleh granul mengandung kelembaban yang tinggi. Semakin besar kadar air yang dihasilkan, maka dikhawatirkan dapat terjadi reaksi *effervescent* dini. Susut pengeringan akan mempengaruhi sifat fisik tablet yang akan dihasilkan nantinya. Kadar air yang cukup tinggi dapat meningkatkan resiko granul melekat pada *punch* dan *die* saat dapat pencetakan serta dapat menyebabkan reaksi *effervescent* dini yang membuat tablet *effervescent* menjadi tidak stabil.

Uji distribusi ukuran partikel bertujuan untuk mengetahui penyebaran ukuran partikel, pentingnya dilakukan evaluasi ini disebabkan variasi dari resiko granul kecil sampai granul besar, serta besarnya perbedaan proporsi partikel besar dan kecil dapat mempengaruhi berat dari isi masing-masing lubang *die* (Lachman *et al* 1990). Hasil uji distribusi ukuran partikel formula 1, formula 2, formula 3, dan formula 4 menunjukkan granul banyak tersebar pada ayakan dengan nomor mesh 18, sedangkan untuk granul formula 4 banyak tersebar pada ayakan nomor 20. Menurut Agoes (2012) granul yang baik umumnya jatuh pada ayakan 12-20 dengan ukuran partikel 840-1680 μm . Dari hasil uji, keempat formula tidak memenuhi persyaratan karena memiliki ukuran partikel <840 μm , sehingga dapat mempengaruhi waktu alir dari granul tersebut

D. Hasil Evaluasi Tablet *Floating*

Uji *total floating* tablet untuk mengetahui lama tablet mengapung dalam larutan 0,1 N selama 24 jam. Hasil yang diperoleh dari formula 1 hingga formula empat dengan nilai rata-rata sekitar 8,65, 11,20, 16,68, dan 22,72 jam, Dari hasil evaluasi keempat formula menghasilkan waktu mengapung yang berbeda-beda hal ini dapat disebabkan dari konsentrasi *crosslink* kitosan-*xanthan gum* yang berbeda yaitu mulai dari 1%, 2%, 3%, dan 4%. Formula yang paling lama waktu mengapung dalam larutan HCl 0,1 N adalah formula 4 dengan konsentrasi 4% *crosslink* kitosan-*xanthan gum*. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi *crosslink* kitosan-*xanthan gum*, semakin lama waktu mengapung tablet dalam larutan.

Tabel 5. Hasil Evaluasi Tablet *Floating* Metformin HCl

No	Jenis Evaluasi	F I	F II	F III	F IV	Persyaratan
1	Organoleptis					
	a. Bentuk	Bulat	Bulat	Bulat	Bulat	-
	b. Warna	Putih, berbintik coklat	Putih, berbintik coklat	Putih, berbintik coklat	Putih, berbintik coklat	-
2	Penyimpangan bobot (%)	0,42±0,21	0,29±0,23	0,29±0,18	0,29±0,19	5%-10% (Anonim 1979)
3	Diameter (cm)	1,15± 0,01	1,15± 0,01	1,15± 0,01	1,15± 0,01	Tidak<4/3 dan tidak>3x tebal tablet (Anonim 1979)
4	Ketebalan (mm)	0,56±0,01	0,56±0,01	0,56±0,01	0,56±0,01	-
5	Kekerasan (Kg/cm ²)	5,73±0,58	5,33±0,41	5,07±0,23	5,84±0,57	4-8 kg/cm ² (Ben 2008)
6	Keregasan (%)	0,36±0,14	0,49±0,27	0,29±0,19	0,35±0,11	< 1% (Ben 2008)
7	<i>Floating lag time</i> (menit)	2,71±0,49	1,73±0,34	1,76±0,50	0,97±0,36	±2 menit (Saifullah et al. 2011)
8	<i>Total floating time</i> (jam)	8,65±0,69	11,20±0,93	16,68±1,44	22,72±0,39	-
9	<i>Swelling index</i> (%)	27,01±2,2 2	38,15±0,99	49,45±1,27	57,29±1,26	-
10	Penetapan Kadar	96±0,63	97±0,79	98±0,35	96±1,14	90% - 110% (USP 2012)

Uji *floating lag time* dilakukan untuk mengetahui kecepatan obat mengapung kepermukaan larutan HCl 0,1 N, menurut Saifullah (2011), persyaratan uji *floating lag time* adalah ±2 menit, dari hasil pengujian mendapatkan hasil dengan nilai sekitar formula 1 sampai formula 4 adalah 2,71', 1,73', 1,76', dan 0,97'. Hasil uji statistik *floating lag time* terdapat perbedaan signifikan pada formula 1 dengan formula 4, hal ini disebabkan oleh konsentrasi *crosslink* kitosan-*xanthan gam* yang berbeda-beda, Semakin tinggi konsentrasi *crosslink* semakin cepat *floating lag time*, hal ini dapat disebabkan oleh semakin tinggi konsentrasi *crosslink* maka semakin tinggi hidrofilisitas, semakin cepat pula waktu yang dibutuhkan oleh cairan untuk berpenetrasi. Hal tersebut semakin cepat reaksi *effervescent* terjadi sehingga semakin cepat tablet mengapung (Saifullah et al. 2011).

Uji *swelling index* dilakukan untuk mengetahui kemampuan mengembang tablet dalam lambung. Evaluasi dilakukan dengan alat disolusi tipe I, pada waktu selama 6 jam dengan interval waktu 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, dan 6 jam. Dari hasil penelitian,

formula 1 mencapai ukuran *swelling* maksimal pada waktu 2jam, formula 2 mencapai persentase *swelling* maksimal pada waktu 3jam, formula 3 mencapai persentase *swelling* maksimal pada waktu 5jam sedangkan formula, formula 4 mencapai persentase *swelling* maksimal pada waktu 6jam.

Penetapan kadar dilakukan untuk melihat persentase kadar zat aktif yang terkandung dalam tablet memenuhi persyaratan yang telah ditentukan dalam USP 2012. Dalam persyaratan tablet *extended release* metformin HCl mengandung metformin HCl tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110%. Dari hasil penetapan kadar dapat dilihat bahwa seluruh formula tablet memenuhi persyaratan yang ditentukan, dengan rata-rata persentase kadar dari antara formula adalah 95%-98%. Penetapan kadar dilakukan menggunakan cara yang tertera pada Farmakope Indonesia edisi IV.

E. Uji Disolusi Tablet *Floating* Metformin HCl

Tabel 6. Hasil Uji Disolusi Tablet *Floating* Metformin HCl

Waktu (jam)	% Terdisolusi				Persyaratan
	F I	F II	F III	F IV	
1	31±0,11	25±0,18	25±0,11	25±0,12	22-42%
3	43±0,33	61±0,21	53±0,24	59±0,44	49-69%
10	17±0,04	25±0,09	42±0,21	51±0,06	< 85%

(USP 2012).

Pengujian dilakukan dengan mengambil cuplikan pada interval waktu pada 1, 3, dan 10jam. Dari hasil yang didapatkan pada jam ke 1, semua formula memenuhi persyaratan dengan kadar rata-rata 27% dengan persyaratan %terdisolusi 22-42%, pada jam ke 3 hanya formula 1 yang tidak memenuhi persyaratan dengan 49-69% terdisolusi hanya 43%. Pada jam ke 10 semua formula tidak memenuhi persyaratan dengan 33% terdisolusi kurang dari 85%. Hal ini dapat disebabkan oleh waktu *swelling* pada konsentrasi *crosslink* tertinggi hanya 6 jam sehingga pada saat mengambil cuplikan pada jam ke 10 menghasilkan % terdisolusi rendah karena sehingga zat aktif tidak keluar dari sediaan dan menurunkan % disolusi dari tablet tersebut.

Data hasil uji *total floating time*, dan uji disolusi, selanjutnya dianalisa menggunakan analisa statistik. Analisa statistik yang digunakan adalah anova satu arah, dua arah dan dilanjutkan dengan uji *Tukey* HSD. Hasil uji normalitas pada *total floating time* menghasilkan nilai sig sebesar 0,851 lebih besar dari 0,05 hal ini menunjukkan bahwa data terdistribusi secara normal. Hasil uji homogenitas dari data *total floating time* yaitu menghasilkan nilai sig sebesar 0,187 lebih besar dari 0,05, hal ini menunjukkan bahwa H_0 diterima, berarti data 0,187 memiliki varian yang sama (homogen). Hasil uji analisis varian terhadap data *total floating time* menghasilkan nilai sig sebesar 0,000 lebih kecil dari 0,05, hal ini menunjukkan bahwa H_0 ditolak, berarti ada perbedaan bermakna dari keempat formula.

Kemudian dilanjutkan uji *Tukey* dan hasilnya menunjukkan bahwa keempat formula terdapat perbedaan.

Hasil analisa statistik uji disolusi, hasil uji normalitas data uji disolusi menghasilkan nilai sig 0,086 lebih besar dari 0,05 hal ini menunjukkan bahwa data terdistribusi secara normal. Hasil uji homogenitas menghasilkan nilai sig sebesar 0,000 lebih kecil dari 0,05 hal ini menunjukkan bahwa H_0 ditolak, berarti data memiliki varian yang berbeda (tidak homogen), dilanjutkan dengan uji *kruskal-wallis*. Hasil uji perbedaan nyata uji disolusi berdasarkan formula menghasilkan nilai sig 0,284 lebih bedar dari 0,05, hal ini menunjukan bahwa data uji disolusi dari formula 1 sampai dengan formula 4 tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Hasil uji perbedaan nyata uji disolusi berdasarkan waktu menghasilkan nilai sig 0,000 lebih kecil dari 0,05 maka H_0 ditolak, artinya interaksi formula dan waktu memberikan pengaruh signifikan terhadap nilai disolusi.

SIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa variasi konsentrasi *crosslink* kitosan-*xanthan gum* 1%, 2%, 3%, dan 4% sebagai matriks tablet *floating* dapat mempengaruhi lama waktu obat mengapung dan daya *swelling* tablet. Dari hasil penelitian menunjukkan formula 4 dengan konsentrasi 4% *crosslink* kitosan-*xanthan gum* adalah formula yang mempunyai obat mengapung tertinggi yaitu 22 jam.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes G. 2012. *Sediaan Farmasi Padat (SFI-6)*. Penerbit ITB. Bandung
- Ahmed A, Kr Narendra, Goyal.2014. *Effervescent floating drug delivery system:A review*. Dalam: Global Journal of Pharmacology. India.
- Alauhdin M, N Widiarti. 2014. *Sintesis dan modifikasi lapis tipis kitosan-tripolifosfat*. Dalam: Jurnal MIPA.
- Anonim. 1979. *Farmakope Indonesia*. Edisi III, Jakarta Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- Anonim. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV, Jakarta Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- Anonim. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi V, Jakarta Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- Ben ES. 2008. *Teknologi Tablet*. Andalas University Press, Padang.
- Fausett H, Gayser C. and Dash AK. 2000. *Evaluation of Quick Disintegrating Calcium Carbonate Tablet*. Dalam: Jurnal AAPS PharmSciTech.
- Garg R, Gupta GD.2008. Review Article : *Progress in controlled gastroretentive delivery systems*. Dalam: Tropical Journal of Pharmaceutical Research. India
- H. 2004. *A More Relevant Dissolution Method For Evaluation of Floating Drug Delivery System*. *Dissolution Technologies*. India.
- Gerald K McEvoy. 2011. *Drug Information Essentials*. American society of Health-System Pharmacist Bethesda, Maryland.
- Harmita. 2006. *Buku ajar Analisa Fitokimia*. Departemen Farmasi FMIPA UI. Jakarta.

- Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. 1990. *Teori Dan Praktek Farmasi Industri*. Volume I. Edisi III. Terjemahan: Siti Suyatmi. UI Press
- Lachman, L, Liebermann H A, J I Kanig. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi ndustri*. Edisi Ketiga. UI Press, Jakarta
- Noezar Irwan, Praptowidodo V S, Agustin Sin P, Dewita Reni. 2008. *Membran PVA-Chitosan Crosslinked untuk pemisahan campuran etanol-air secara pervaporasi*. Dalam :Jurnal Teknik Kimia Indonesia.
- Saifullah Sulaiman T N , Fudholi A, dan Nugroho A K. 2011. *Optimasi formula tablet gastroretentive ranitidin HCl dengan sistem floatingOptimization formula gastroretentive tablet of ranitidine HCl with floating system.:* Majalah Farmasi Indonesia.
- Singh L P, Rajesh K S, Vijay K C.2011. *Floating effervescent Table: A Review*.Dalam Journal of pharmaceutical and biomedical science. India.
- Siregar C J P, Saleh W. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet: Dasar-Dasar Praktis*. EGC, Jakarta.
- Thakur A, S Monga, R K Wanchoo. 2014. *Sorption and Drug Release Studies from Semi-interpenetrating Polymer Networks of Chitosan and Xanthan Gum*. Dalam: Journal Chem. Biochem. Eng. Q., India
- USP .2012. *The United state Pharmacopeia USP 35 The National Formulary 30*. United States.
- Wivanius N, Budiantom E. 2015. *Sintesis dan Karakterisasi Hidrogel Superabsorben Kitosan Poli(N-Vinilkaprolaktam) (Pnvcl) Dengan Metode Full Ipn (Interpenetrating Polymer Network)*. Dalam : Jurnal Pharm. Sci.Res.Departemen Kimia, Universitas Indonesia.